

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85105587.1

(51) Int. Cl.⁴: A 61 K 33/14
A 61 L 15/03

(22) Anmeldetag: 07.05.85

(30) Priorität: 07.05.84 DE 3416777
25.09.84 DE 3435113

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.12.85 Patentblatt 85/52

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT
Salzufer 16
D-1000 Berlin 10(DE)

(72) Erfinder: Niedner, Roland, Dr.
Filibachstrasse 8
D-7800 Freiburg(DE)

(72) Erfinder: Marmé, Dieter, Prof.
Wildtalstrasse 19
D-7800 Freiburg(DE)

(72) Erfinder: Schöpf, Erwin, Prof.
Immenberg 1
D-7800 Freiburg(DE)

(54) Pharmazeutische topische Zubereitungen, Verfahren zu deren Herstellung und Mittel zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation.

(57) Es werden pharmazeutische topische Zubereitungen beschrieben, welche einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff enthalten und die dadurch gekennzeichnet sind, daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und entweder aus

a) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} und K^+ Salze im Ca^{2+} : Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 oder

b) aus einem Ca^{2+} -Ionophor in einer Konzentration von 3×10^{-6} bis 3×10^{-8} M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1 - 50 mM, oder

c) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-9} in Gegenwart von K^+ -Ionen in einer Konzentration von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M und Ca^{++} in einer Konzentration von 10^{-3} M bis 3×10^{-2} M besteht.

Die neuen Zubereitungen fördern überraschend die Wundgranulation und Epithelisation. Weiterhin werden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen beschrieben.

EP 0 165 430 A1

- 1 Von in vitro Untersuchungen an Zellkulturen ist bekannt, daß Ca^{2+} -
Ionen einen Einfluß auf die Zellteilung ausüben. (Proc. Nat. Acad.
5 Sci. 70, S. 675-679). Weiterhin ist es bekannt, daß die Depolarisation
des Membranpotentials durch Erhöhung der extrazellulären K^+ -Kon-
zentration erreicht werden kann. Über die Einflüsse dieser Effekte auf
die Wundgranulation und Epithelisation ist jedoch bisher nichts
bekannt. Umfangreiche Untersuchungen haben aber ergeben, daß weder
10 die bei Zellkulturen als für das Wachstum optimal gefundenen Ca^{2+} -
Konzentrationen noch höhere Ca^{2+} -Konzentrationen einen fördernden
oder hemmenden Einfluß auf die Wundheilung haben.
- 15 Auch die Zugabe von physiologischer Kaliummengen im extrazellulären
Bereich führt zu keiner Förderung der Wundheilung, selbst wenn
man gleichzeitig für eine optimale extrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration
sorgt.
- 20 Es wurde nun zunächst überraschend gefunden, daß Ca^{2+} und K^+ Ionen
gemeinsam in ganz bestimmten Konzentrationsverhältnissen eine unerwartet
gute und bei idealen Molverhältnissen sogar eine sehr starke Wirkung
auf die Wundgranulation und Epithelisation ausüben und daher in Kombination
ein wertvolles Mittel zur Förderung der Wundheilung darstellen.
- 25 Die erfindungsgemäßen Konzentrationsverhältnisse lassen sich erzielen,
wenn man dafür sorgt, daß die Wundoberfläche unmittelbar mit einem
wasserhaltigen Elektrolyten in Verbindung gebracht wird, der bezogen
auf das in diesem Elektrolyten enthaltene Wasser 20 bis 100 mM
30 Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^+ -Ionen enthält.
- Der Elektrolyt selbst kann aus Wundsekret und/oder einer zusätzlich
auf die Wunde applizierten wässrigen Zubereitung bestehen.

1 Im ersteren Fall werden physiologisch verträgliche ionisierbare Ca-
und K-Salze zusammen mit einem festen Träger im Molverhältnis
1 : 3 bis 4 : 1 in einer solchen Menge auf die Wunde gebracht,
daß die Ca- und K-Salze im Wundsekret Lösungen im oben angegebenen
5 Konzentrationsbereich bilden. Da jedoch die Menge des abgegebenen
Wundsekrets schwankt und nur ungenau geschätzt werden kann,
ist mit Trockengelen, Pudern, Ionenaustauschern, Vliesen, imprä-
gnierten Verbandsmaterialien, Polysacchariden oder ähnlichen trockenen
Zubereitungen nicht immer sichergestellt, daß der erfindungsgemäße
10 Konzentrationsbereich erzielt und über eine längere Zeit aufrechter-
halten werden kann.

Günstiger sind daher solche Zubereitungen, die zwar in trockener Form
hergestellt werden und teilweise auch in dieser Form in den Handel kommen,
15 und die dazu bestimmt sind, vorder Anwendung mit einer relativ genau
bestimmten Menge Wasser versetzt zu werden. Diese werden erst nach
Aufnahme dieser Wassermenge und erfolgter Dissoziation der Ca^{2+} und
 K^{+} -Salze auf die Wunde gebracht. Hierzu gehören z.B. Trockengele
gemäß DE-OS 28 49 570.

20 Auch Mischformen, bei denen trockene Träger von vornherein mit
Wasser angefeuchtet sind, das Ca^{2+} - und K^{+} Ionen im gewünschten
Verhältnis gelöst enthält, sind denkbar. Zu diesen Formen gehören
beispielsweise Ionenaustauscher, zur Gelchromatographie geeignete
25 Gele (Molekularsiebe) oder einfache feste, z.B. textile Wundauflagen,
die angefeuchtet und anschließend steril eingesiegelt werden.

Die zuletzt genannten Zubereitungen sind an sich bereits typische
wässrige Zubereitungen. Hierunter versteht man Zubereitungen bei
denen vor allem Wasser als Träger fungiert und Ca^{2+} -Ionen sowie
30 K^{+} -Ionen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und oder Wirkstoffen
in einer Konzentration von 20 bis 100 mM bzw. 25 bis 60 mM ent-
hält. Der bevorzugte Bereich liegt hier bei 25 bis 35 mM Ca^{2+} -Ionen
un 35 bis 45 mM K^{+} -Ionen. Ganz besonders bevorzugt ist das Ver-
35 hältnis von 30 mM Ca^{2+} -Ionen und 40 mM K^{+} Ionen.

1 Als wässrige Zubereitungen kommen alle pharmazeutischen Zube-
reitungen in Frage, die einen Wassergehalt aufweisen, der die
Einstellung der erfindungsgemäßen molaren Ionenkonzentrationen
erlaubt. Neben einfachen wässrigen Lösungen, Lotionen oder Öl
5 in Wasser Emulsionen gehören hierzu auch visköse Lösungen, dis-
pergierte Systeme oder Schäume.

Die oben erwähnten gelartigen Zubereitungen, wie z.B. Polyacryl-
amid/Agar-Gele sind besonders wundverträglich und daher bevor-
10 zugt.

Für die obengenannten Zubereitungen ist ein Verfahren zu Herstellung
bevorzugt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man einem wässrigen
pharmazeutischen Träger als Wirkstoff in an sich bekannter Weise,
15 gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf
das enthaltene Wasser, bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 (mMol)
 Ca^{2+} Ionen und 25 bis 60 (mMol) K^{+} -Ionen, Ca^{2+} und K^{+} -Ionen bildende
pharmakologisch verträgliche Salze zufügt und diese Ionen in der
wässrigen Phase gleichmäßig verteilt.

20 Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen vor allem Chloride
und Phosphate infrage, es können jedoch auch andere anorganische
oder organische Salze, wie z.B. Citrate, Maleate, Succinate oder
ähnliche Salze verwendet werden, sofern sie gewebeverträglich und
25 dissoziierbar sind.

Im Falle wässriger Zubereitungen ist es günstig, die wässrige
Phase isoton einzustellen. Dies kann, zwecks Vermeidung von Fremd-
ionen vorzugsweise mittels Glucose erfolgen. Die Effekte von kationi-
schen Elektrolyten, die neben Ca^{2+} und K^{+} zugegeben werden, sind
30 noch nicht erforscht. In vielen Fällen ist es auch günstig, der
wässrigen Phase Tenside zuzufügen, die die Hautpermeabilität für
Elektrolyte steigern.

35

0165430

1 Da die Wirksamkeit der obengenannten Zubereitungen allein
auf dem beanspruchten Ionenverhältnis von Ca^{2+} und K^{+} -Ionen
im extrazellulären Raum beruht, sind selbstverständlich auch
solche Zubereitungen voll wirksam, welche die genannten Ionen,
5 als alleinigen Wirkstoff enthalten. In manchen Fällen jedoch ist
die Zugabe weiterer Wirkstoffe erwünscht wie z.B. antibiotisch oder
fungistatisch wirkende Mittel oder Oberflächenanästhetika.

Bei den Untersuchungen zum Mechanismus der beschriebenen Zubereitungen
10 wurde weiterhin gefunden, daß der positive Effekt auf die Förderung
der Wundgranulation und Epithelisation nicht nur bei der Anwesenheit
von Ca^{++} und K^{+} -Ionen sondern immer dann auftritt, wenn man die
Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und somit Ca^{2+} -Ionen
15 in die Zelle einströmen können. Dies kann aber nicht nur, wie oben
beschrieben, dadurch erreicht werden, daß man in einem pharmakologisch-
verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfs-
stoffen 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines Wirkstoffgemisches, bestehend
aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren Ca^{2+} und K^{+} Salzen
im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ -Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt, und
20 damit K^{+} -Ionen zum Öffnen der sogenannten Calcium-Kanäle in der Plasma-
membran benutzt, sondern auch dadurch daß man anstelle des beschriebenen
Wirkstoffgemisches entweder ein Ca^{2+} -Ionophor in einer Konzentration
von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M in Kombination mit Calciumsalzen in
einer Konzentration von 0,1 - 50 mM, oder einen Calcium-Agonisten in
25 einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-9} M in Gegenwart von K^{+} -Ionen in
einer Konzentration von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M und Ca^{++} in einer
Konzentration von 10^{-3} M bis 3×10^{-2} M in einem pharmakologisch verträg-
lichen Träger gleichmäßig verteilt und die erhaltene Zubereitung als
Wundheilungsmittel anwendet.

30

Ca^{2+} -Ionophore sind Verbindungen, die die Plasmamembran selektiv
für Calcium permeabilisieren.

35

0165430
1 Ein solches Ionophor ist zum Beispiel das zunächst unter der Bezeichnung A 23 187 bekannt gewordene Antibioticum 6S [6 \angle (2S*, 3S*), 8 β (R*), 9 β , 11 \angle]-5-Methylamino-2-[3,9,11-trimethyl-8-[1-methyl-2-oxo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-ethyl]-1,7-dioxaspiro [5,5]undec-2-yl)methyl]-4-benzoxazol-carbonsäure. [Hoechst Doc. No. 8154-1082]

10 In Kombination mit Calcium wirkt A 23 187 erfindungsgemäß in einer Konzentration von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M wobei die Calciumsalze im extrazellulären Raum nur in einer Konzentration von 0,1 bis 50 mM vorhanden sein müssen, um einen ausreichenden Ca^{2+} -Zufluß in die Zelle sicherzustellen.

15 Da es sich mithin prinzipiell um die Calciumversorgung der Zelle durch die Plasmamembran handelt, kann der erfindungsgemäße Effekt der rascheren Wundheilung ebenso durch alle anderen Ca-Ionophore erreicht werden.

20 Desgleichen wirken Ca-Agonisten, da auch sie die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöhen. Durch sie werden bei Anwesenheit von Kalium die Calcium-Kanäle geöffnet. Bei der erfindungsgemäßen Anwendung von Ca-Agonisten braucht aber nur sehr wenig Kalium appliziert werden, so daß, besonders bei großflächigen Wunden der Kaliumhaushalt nicht gestört wird. Dies ist eine Verbesserung gegenüber der Anwendung der reinen Ca^{++} und K^{+} Ionen, wie sie oben beschrieben ist.

25 Der wirksamste Konzentrationsbereich der Calcium-Agonisten beträgt 10^{-5} bis 10^{-9} M. Die benötigte Kalium-Konzentration liegt im Bereich von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M. Die Calcium-Konzentration sollte zwischen 10^{-3} M und 3×10^{-2} M liegen.

30 Ein solcher Calcium-Agonist ist zum Beispiel die Substanz Bay K 8644, von der es bereits bekannt ist, daß sie den Calcium-Zustrom in die Zelle stimuliert [vgl. z.B. Arzneimittelforschung/Drug. Res. 33 (II) Nr. 9 (1983) sowie Biochem. and Biophys Research Commun. (1984) 118, No. 3, S. 842-847].

0165430
Es ist als äußerst überraschend zu bezeichnen, daß innerhalb der Zelle Calcium ein wesentlicher Faktor der Wundgranulation ist. Die Calciumkonzentration im Extrazellularraum hat nämlich ohne die erfindungsgemäßen Mittel zur Permeabilitätssteigerung keinerlei Auswirkungen auf die Wundheilung. Weder Entzug von Calcium durch Zugabe eines Calcium-Chelators wie Ethylenglycol-bis (β -amino-ethyl)-N,N,N',N'-tetraessigsäure (EGTA) noch eine Erhöhung der Calciumkonzentration um das zwanzigfache der physiologischen Konzentration im Extrazellularraum führt zu einer Änderung der Wundgranulation. Daraus konnte der Fachmann nur schließen, daß Calciumionen an der Wundgranulation nicht nennenswert beteiligt sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine pharmazeutische topische Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, enthaltend einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff, die dadurch gekennzeichnet ist, daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und entweder aus

- a) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} und K^{+} Salze im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^{+}$ Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 oder
- b) aus einem Ca^{2+} -Ionophor in einer Konzentration von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1 - 50 mM, oder
- c) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-9} M in Gegenwart von K^{+} -Ionen in einer Konzentration von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M und Ca^{++} in einer Konzentration von 10^{-3} M bis 3×10^{-2} M

besteht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer topischen pharmazeutischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen einen Wirkstoff a), b) oder c) gleichmäßig verteilt, sowie die Mittel zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation.

Die Figuren sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern:

Aus Figur 1 ist ersichtlich, daß die Bildung von Granulationsgewebe im wesentlichen unabhängig ist von der extrazellulären Calcium-Konzentration.

Aus Figur 2 geht hervor, daß der permeabilitätssteigernde Wirkstoff A 23 187 bei Anwesenheit von Ca^{2+} -Ionen im Extrazellularraum die Wundgranulation bei einer Konzentration zwischen 10^{-7} und 3×10^{-6} M, insbesondere bei der Konzentration 3×10^{-6} M gegenüber der Vergleichsprobe 5 deutlich steigert. Vermindert man die Ca^{2+} -Konzentration in der Zelle durch Ca^{2+} -Entzug mittels EGTA im Extrazellularraum und Anwendung von A 23 187 als permeabilitätssteigerndes Mittel, so nimmt die Granulation deutlich ab. Dieser Versuch zeigt, daß die Bildung von Granulationsgewebe, eine Voraussetzung der Wundheilung, vom Ca^{2+} -Gehalt der Zellen stark abhängig ist und, daß die Granulation erheblich gesteigert werden kann, wenn man mit den erfindungsgemäßen permeabilitätssteigernden Mitteln den Ca^{2+} -Gehalt der Zelle erhöht.

Die den Figuren 1 und 2 zugrundeliegenden Versuche wurden wie folgt durchgeführt:

Es wurde die Rückenhaut von Meerschweinchen bis auf die Faszie durchtrennt. In die Wunde wurde ein Teflonring mit einem Durchmesser von 21 mm eingenäht. Hierdurch sollte der epitheliale Wundverschluß verhindert werden. Auf die Faszie der Rückenmuskulatur, die zum Zeitpunkt der Operation frei von Granulationsgewebe war,

1 wurde während 3 Tagen ein wässriges Polyacrylamid-Agargel, ent-
haltend die Wirkstoffe in der angegebenen Konzentration aufgetragen.
Nach 3 Tagen wenn das Optimum der Granulation erreicht war, wurde
5 mit einem scharfen Löffel das gesamte Granulationsgewebe entnommen,
gewogen und histologisch aufgearbeitet. Beim Verfahren a) ausgeführt
mit einer Konzentration von 30 mM Ca^{2+} Ionen und 40 mM K^{+} -Ionen, wobei
das Gel aus Gründen der Isotonie mit 0,9 Gew.% NaCl versetzt war, kam
es zu einem signifikanten Anstieg der Menge des Granulationsgewebes bis
zu etwa 180 %. Die histologischen Kontrollen ergaben eine echte Zell-
10 vermehrung, nicht etwa nur eine Volumenzunahme der Zellen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1Isotonische Lösung

In einem 100 ml Meßkolben werden 80 ml gereinigtes Wasser vorgelegt. Unter Rühren mit einem Magnetrührer werden dann 20 mg Benzalkoniumchlorid zugegeben und gelöst. Anschließend gibt man nacheinander 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid (beide Salze gem. Ph. Eur. I.) und 2,62 g Glucose-Monohydrat (Ph. Eur. II). Der Kolben wird im Wasserbad auf 20 °C temperiert und abschließend mit gereinigtem ebenfalls 20 °C warmem Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt. Die Lösung wird dann über ein Membranfilter von 0,2 µm Porenweite steriltfiltriert und steril abgefüllt.

[0,29822 g KCl ~ 40 mMol K⁺
0,44106 g CaCl₂ ~ 30 mMol Ca²⁺]

Beispiel 2Öl-in-Wasser Emulsion

In einem ersten Ansatz werden 7 g einer Mischung bestehend aus gesättigten Fettsäuren, Fettalkoholen, Wollwachs, Mineralölen und nichtionogenen Emulgatoren zusammen mit 2,5 g Polyethylenglykol-Glycerolfettsäureester, 3 g Monoglyceriden der Stearin- und Palmitinsäure, 0,3 g Cetylalkohol und 3,0 g Isopropylpalmitat durch Erwärmen auf 70 °C im Wasserbad homogen geschmolzen.

In einem zweiten Ansatz werden 80 g gereinigtes Wasser unter Rühren mit 3 g Propylenglykol gemischt und auf 70 °C erwärmt. Das so erhaltene Gemisch wird dann mit 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid und 0,2 g eines Konservierungsmittels ver-

1 setzt. Die erhaltene klare Lösung wird unter Rühren bei
70 °C in den ersten Ansatz einemulgiert. Die so erhaltene Emulsion
wird auf 40 °C abgekühlt und der durch Verdunstung er-
littene Wasserverlust ergänzt. Die auf 30 °C abgekühlte Emulsion
5 wird dann abgefüllt.

Beispiel 3

Transparentes Flüssigkeitsverbandmaterial (Gelplatte)

Ansatz A:

15 3,5 g Acrylamid und 0,091 g Bisacrylamid werden in 100 ml ge-
reinigtem Wasser gelöst. Die Lösung wird dann auf 60 °C tempe-
riert.

Ansatz B:

20 0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid werden in 100
ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,2 g Konservierungsmittel
versetzt. Nach Zugabe von 2 g Agar (ÖAB9) wird die Lösung unter
25 Rühren mit einem Magnetrührer zum Kochen gebracht und danach
auf 60 °C abgekühlt.

Anschließend werden die Ansätze A und B bei 60 °C unter Rühren
gemischt. Danach werden 0,045 g Ammoniumperoxydisulfit und
30 0,045 g (60 µl) Tetramethyldiamin zugegeben. Nach kurzem inten-
sivem Rühren erfolgt das Ausgießen in Petrischalen, die zuvor
im Wärmeschrank auf 60 °C vorgewärmt werden. Die gefüllten
Petrishalen werden dann 30 Minuten in einem auf 56 °C einge-
stellten Wärmeschrank gelagert. Anschließend läßt man auf Raum-
35 temperatur abkühlen und stellt die Schalen mit den erhaltenen
transparenten erstarrten Platten 24 Stunden in einen auf 4 °C
temperierten Schrank zur Ausreifung. Die so erhaltenen Platten
können unmittelbar zur Abdeckung von Wunden eingesetzt werden.

Beispiel 4Streichfähiges Gel

5
94 g gereinigtes Wasser werden auf 70 °C erwärmt und mit
0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid versetzt. Nach
Zugabe von 0,2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene
Lösung 5 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert. Dann wird
10 unter Rühren abgekühlt. Nach dem Erkalten erhält man ein hoch-
viskoses mit Luftblasen durchsetztes Gel mit einer Viskosität von
90 Pa.s, das unmittelbar zur Wundbehandlung eingesetzt werden
kann.

15

Beispiel 5Textile Wundauflage

20

4 x 4 cm große und 5 mm dicke sterile Mull-Läppchen werden in
die sterile isotonische Lösung gemäß Beispiel 1 getaucht und an-
schließend nur so weit ausgepreßt, daß die Läppchen nicht mehr
tropfen. Die so erhaltenen Läppchen werden dann unter sterilen
25 Bedingungen in Polyäthylenfolie eingeschweißt.

30

35

1

Beispiel 6Streichfähiges Gel mit A 23 187

5

1000 g gereinigtes Wasser werden auf 70 °C erwärmt und mit 1,6 mg A 23 187 und 560 mg Calciumchlorid versetzt. Nach Zugabe von 2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 50 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert. Dann wird unter Rühren abgekühlt. Nach dem Erkalten erhält man ein hochviskoses mit Luftblasen durchsetztes Gel mit einer Viskosität von 90 Pa.s, das unmittelbar zur Wundbehandlung eingesetzt werden kann.

15

Beispiel 7Streichfähiges Gel mit Bay K 8644

20

1000 g gereinigtes Wasser werden auf 70 °C erwärmt und mit 1,49 g KCl, 3,3 g CaCl_2 und 3,56 mg Bay K 8644 versetzt. Nach Zugabe von 2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 50 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert und wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.

25

30

35

1. Pharmazeutische topische Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, enthaltend einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und entweder aus

- a) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} und K^+ Salze im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$ Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 oder
- b) aus einem Ca^{2+} -Ionophor in einer Konzentration von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1 - 50 mM, oder
- c) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-9} in Gegenwart von K^+ -Ionen in einer Konzentration von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M und Ca^{++} in einer Konzentration von 10^{-3} M bis 3×10^{-2} M

besteht.

- 2. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger überwiegend aus Wasser besteht.
- 3. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1 und 2., dadurch gekennzeichnet, daß der Träger in Form eines wasserhaltigen Gels vorliegt.
- 4. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Träger ein Trockengel dient.

- 1 5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 a) dadurch gekennzeichnet, daß diese bezogen auf das enthaltene Wasser 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^{+} -Ionen enthält.
- 5 6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß diese etwa 30 mM Ca^{2+} -Ionen und etwa 40 mM K^{+} -Ionen enthält.
- 10 7. Verfahren zur Herstellung einer topischen pharmazeutischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen einen Wirkstoff a), b) oder c) nach einem der Ansprüche 1, 5 oder 6 gleichmäßig verteilt.
- 15 8. Verfahren gemäß Anspruch 7 dadurch gekennzeichnet, daß der Träger im Wesentlichen aus Wasser besteht und daß man diesen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^{+} -Ionen zugefügt und diese Ionen in der wässrigen pharmazeutischen Unterlage gleichmäßig verteilt.
- 20
- 25
- 30
- 35

Patentansprüche für AT

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen topischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, enthaltend einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und entweder aus

- a) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher Ca^{2+} und K^+ Salze im $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$ Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 oder
- b) aus einem Ca^{2+} -Ionophor in einer Konzentration von 3×10^{-8} bis 3×10^{-6} M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1 - 50 mM, oder
- c) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration von 10^{-5} bis 10^{-9} in Gegenwart von K^+ -Ionen in einer Konzentration von 5×10^{-3} bis 2×10^{-2} M und Ca^{++} in einer Konzentration von 10^{-3} M bis 3×10^{-2} M

besteht, und daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen einen Wirkstoff a), b) oder c) gleichmäßig verteilt.

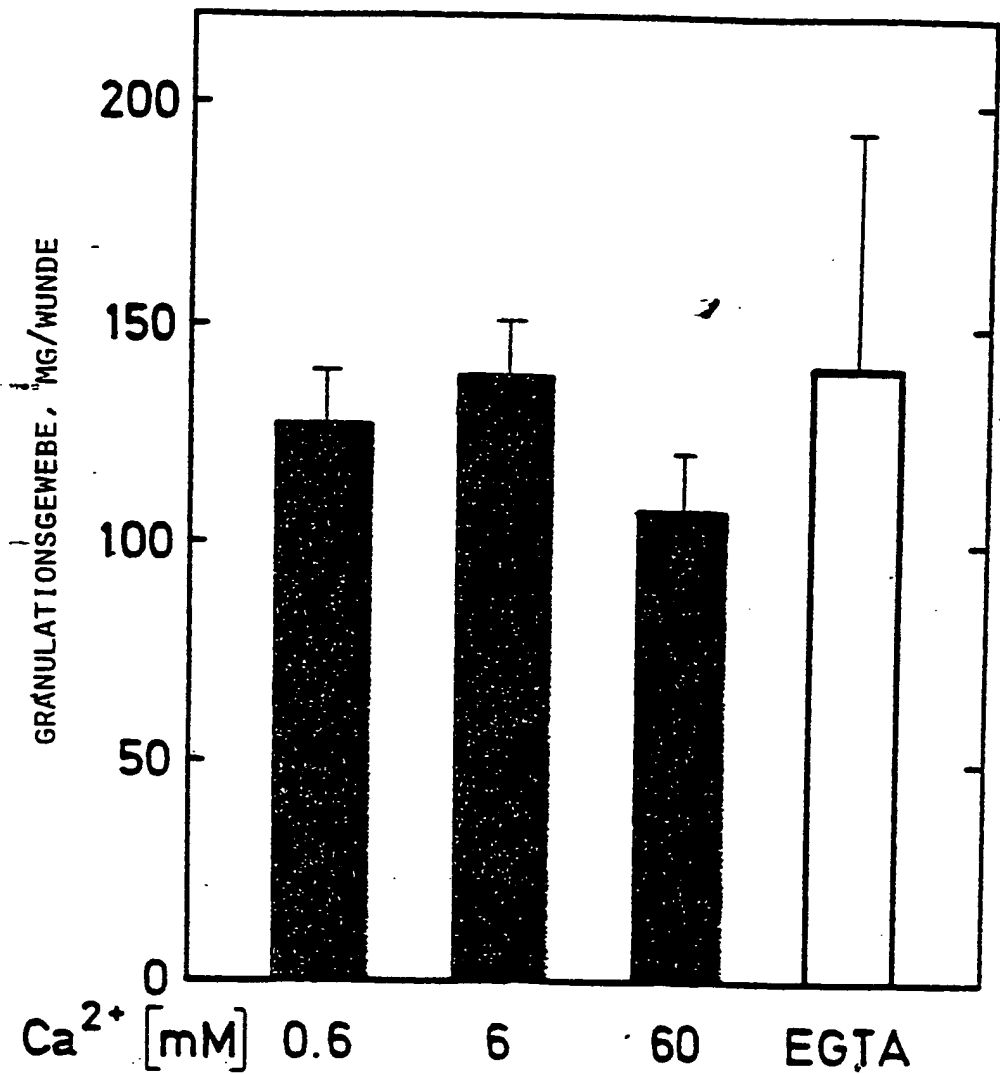
2. Verfahren gemäß Anspruch 1 a) dadurch gekennzeichnet, daß der Träger im Wesentlichen aus Wasser besteht und daß man diesen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 mM Ca^{2+} -Ionen und 25 bis 60 mM K^+ -Ionen zugefügt und diese Ionen in der wässrigen pharmazeutischen Unterlage gleichmäßig verteilt.

- 1 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die
Konzentration des Wirkstoffs auf etwa 30 mM Ca^{2+} -Ionen und etwa
40 mM K^{+} -Ionen einstellt.
- 5 4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man
die Konzentration des Wirkstoffs auf etwa 30 mM Ca^{2+} -Ionen und
etwa 40 mM K^{+} -Ionen einstellt.
- 10 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß man den Wirkstoff in einem wasserhaltigen Gel verteilt.
- 15 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß man den Wirkstoff in einem aus Trockengel bestehenden Träger
verteilt.

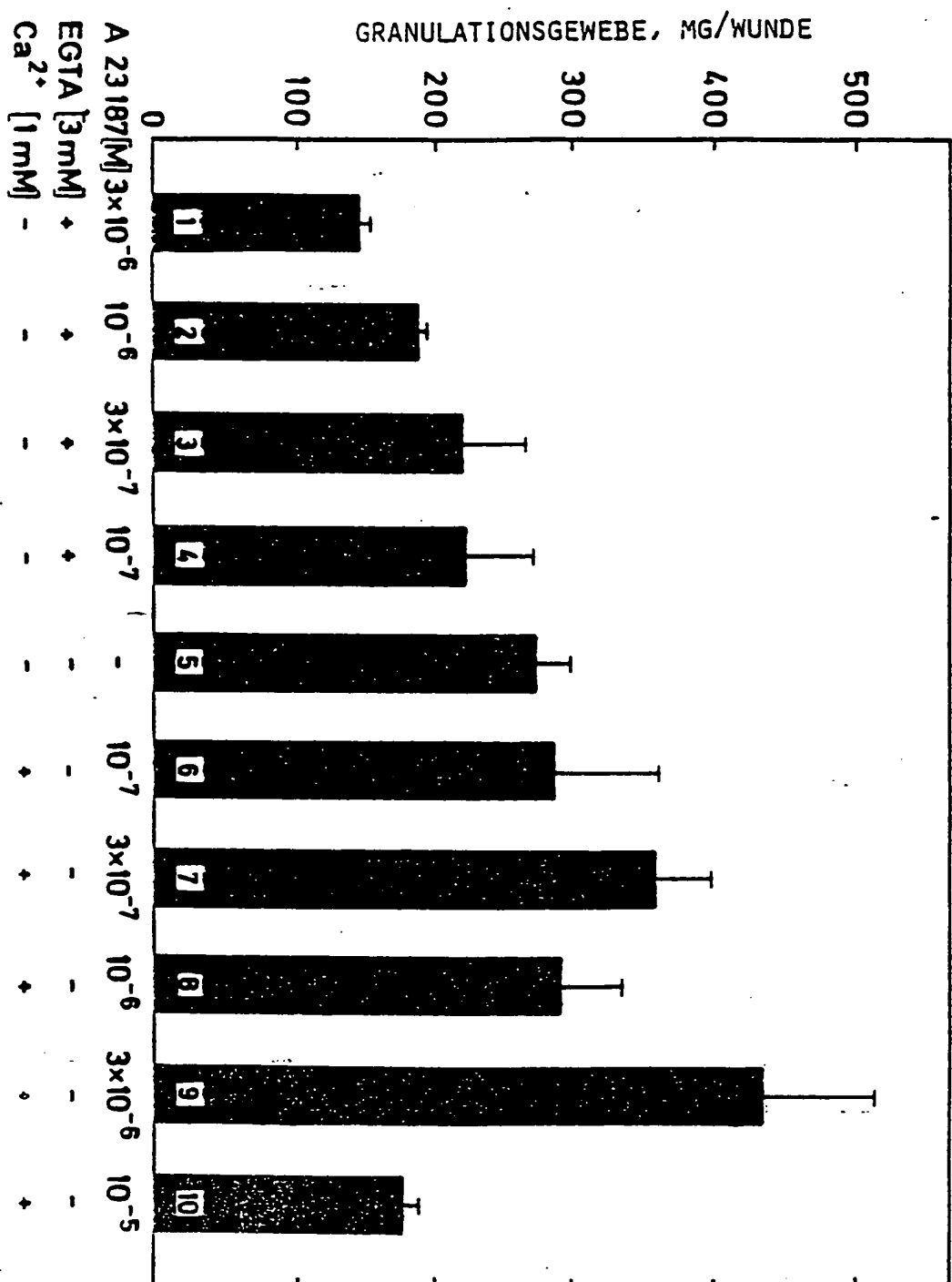
112

0165430

FIGUR 1



FIGUR 2



2/2

0165430

Kategorie		Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile		Bereich		KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)	
X	UNLISTED DRUGS, Band 33, Nr. 1, Januar 1981, Chatham, New Jersey, US; * Seite 13 d : "VIAPUR" *	D, A DE-A-2 849 570 (MAX PLANCK GESELLSCHAFT)		1-8		A 61 K 33/14 A 61 L 15/03	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)					
		A 61 K A 61 L					
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13-08-1985		Prüfer BRINKMANN C.			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : wissenschaftliche Offenbarung P : Zwitterliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument							



Europäisches Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
0165430

EP 85 10 5587

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)